

磁共振扩散成像在评估胶质瘤IDH-1基因分型及肿瘤增殖活性方面的研究进展

赵淑琴, 丁爽*

新疆医科大学第一附属医院影像中心, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年10月6日; 录用日期: 2023年10月30日; 发布日期: 2023年11月6日

摘要

胶质瘤占原发性中枢神经系统恶性肿瘤的80%，是大多数脑肿瘤相关死亡的原因；不同类型的胶质瘤治疗方式的选择及预后是不同的；2016年，中枢神经系统(CNS)肿瘤分类首次将分子表型纳入了胶质瘤的分类标准，其中包括异柠檬酸脱氢酶-1 (IDH-1)，它是神经胶质瘤诊断和预后最相关的分子标志物，Ki-67增殖指数常用于评估细胞增殖活性，与肿瘤恶性程度密切相关；磁共振扩散成像(dMRI)可以通过检测组织中水分子的微观运动特征，反映肿瘤的异质性及细胞增殖情况；本篇综述整合了几种不同类型扩散模式在胶质瘤基因分型、增殖活性方面的应用，希望可以为临床术前评估提供有效的影像学帮助。

关键词

脑胶质瘤, 基因分型, 磁共振成像, 磁共振扩散成像, 神经突定向扩散和密度成像

Research Progress of Magnetic Resonance Diffusion Imaging in IDH-1 Genotypes and Tumor Proliferation in Gliomas

Shuqin Zhao, Shuang Ding*

Department of Imaging Center, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Oct. 6th, 2023; accepted: Oct. 30th, 2023; published: Nov. 6th, 2023

Abstract

Gliomas account for 80% of primary central nervous system malignancies and are the cause of
*通讯作者。

文章引用: 赵淑琴, 丁爽. 磁共振扩散成像在评估胶质瘤 IDH-1 基因分型及肿瘤增殖活性方面的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(11): 17266-17274. DOI: 10.12677/acm.2023.13112419

most brain tumor related deaths. The choice of treatment methods and prognosis vary for different types of gliomas. In 2016, the central nervous system (CNS) tumor classification first included molecular phenotypes in the classification criteria for gliomas, including isocitrate dehydrogenase 1 (IDH-1), which is the most relevant molecular marker for the diagnosis and prognosis of gliomas. The Ki-67 proliferation index is commonly used to evaluate cell proliferation activity and is closely related to the malignancy of tumors. Magnetic resonance diffusion imaging (dMRI) can reflect the heterogeneity of tumors and cell proliferation by detecting the microscopic motion characteristics of water molecules in tissues. This review integrates several different types of diffusion patterns in the application of glioma genotyping and proliferative activity, hoping to provide effective imaging assistance for clinical preoperative evaluation.

Keywords

Glioma, Genotyping, Magnetic Resonance Imaging, Magnetic Resonance Diffusion Imaging, Neurodirectional Diffusion Imaging, and Density Imaging

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

胶质瘤是一组起源于神经胶质细胞的异质性中枢神经系统(Central Nervous System, CNS)肿瘤[1], 是成人中最常见的恶性中枢神经系统肿瘤, 具有侵袭性强、预后差、复发率高的特点; 随着社会对“精准医学”理念的重视, 临床医生认识到不同基因组特征的胶质瘤预后不同, 所需要的治疗方式也不同[2]; 随着癌症基因组学的巨大进步, 传统组织学分类在区分胶质瘤分子亚型方面的局限性逐步显现, 分子谱已开始整合到神经胶质瘤的诊断中[3], 研究表明, 与组织学分类相比, 神经胶质瘤的分子特征, 包括异柠檬酸脱氢酶(IDH)、染色体臂 1p 和 19q 共缺失(1p/19q)以及甲基鸟嘌呤甲基转移酶启动子甲基化(MGMT)状态更能预测临床结局[4]。异柠檬酸脱氢酶(Isocitrate dehydrogenase 1, IDH-1)基因突变是胶质瘤诊断和预后最重要的分子标志物之一[5], 研究发现, IDH-1 突变的胶质瘤具有比 IDH-1 野生型胶质瘤更好的预后[6]。另外, 肿瘤的增殖活性也是评估肿瘤恶性程度的重要指标[7], Ki-67 是一种在增殖细胞中表达的非核蛋白, 与细胞增殖、分化、转移和凋亡有关。它主要在细胞周期的 S 期和 G2 期表达, 是肿瘤细胞增殖的可靠、灵敏的标志物[8]。研究发现 Ki-67 增殖指数(Ki-67LI)的表达水平越高, 肿瘤的恶性程度越大[9]。

磁共振成像(MRI)是包括胶质瘤在内的多种中枢神经系统肿瘤的首选成像方法[10], 磁共振扩散成像(dMRI)可以通过检测组织中水分子的微观运动特征, 反映肿瘤的异质性及细胞增殖情况[7], 在胶质瘤分级、预后及鉴别诊断中已体现出较高的临床价值[11]。目前, 胶质瘤基因分型和增殖活性的确定主要依赖于术后病理检查, 因此, 术前准确无创评估胶质瘤 IDH-1 突变状态和 Ki-67LI, 能够对患者治疗方案的制订及预后评估起到重要作用。本篇综述整合了几种不同类型扩散模式在胶质瘤基因分型、增殖活性方面应用, 希望可以为临床术前评估提供有效的影像学帮助。

2. 扩散加权成像

2.1. 成像原理

扩散加权成像(Diffusion-Weighted Imaging, DWI)是一种非侵入性方法, 已广泛应用于脑肿瘤的诊断,

它可以显示生物组织内微观水分子随机布朗运动的信息。DWI 产生的表观扩散系数(Apparent Diffusion Coefficient, ADC)是量化细胞水平扩散的参数[12], 根据已有文献, ADC 可以提高肿瘤分级的准确性, 反映肿瘤增殖潜力[13]。

2.2. DWI 在评估胶质瘤 IDH-1 基因型方面的应用

在发现胶质瘤分子亚型之前, 检测 ADC 预测胶质瘤组织学分级的能力是研究的重点, 但是后来 Leu K 等研究发现[14], 胶质瘤 ADC 值与基因的相关性比 WHO 分级更强。此外, Xing Z 等基于 WHO II 级和 III 级星形细胞瘤的研究表明[15], IDH 突变型星形细胞瘤的最小 ADC 值(ADCmin, 为最低 ADC 值的 ROI 的平均值)和相对 ADC 值(rADC, 为最小 ADC 除以对侧未受影响白质的平均 ADC 的比)均高于野生型, ADCmin 已被证明可以描述异质性肿瘤中细胞密度最高的部位, 广泛用于研究脑肿瘤及其预后; Tan W L 等研究报道[16], ADCmin 和 rADC 可用于鉴别有无 IDH-1 基因突变的胶质瘤。Lee S 等人通过直方图分析发现[17], 在高级别胶质瘤中, 平均 ADC 值是区分 IDH1 基因突变阳性和阴性的有用参数。

2.3. DWI 参数与 Ki-67LI 相关性的有关研究

Ki-67LI 自发现以来, 已有大量文献报道其与胶质瘤的恶性程度、患者生存期、肿瘤预后的关系, Du N 等[18]研究证明所有 ADC 参数均与 Ki-67 LI 呈负相关, 并且发现不同 Ki-67 LI 水平的胶质瘤周围水肿程度存在差异, 这与之前的研究结果一致[19], 而且在几个参数中, 相对 ADCmin (rADCmin)在 Ki-67LI 水平上的预测效率最高, 这可能是由于肿瘤实体中 ADC 值最低的区域可能最能代表肿瘤组织中细胞密度最高、增殖最明显的部分[20]。此外, 研究发现相关系数 R 都相对较低, 这可能是由于 MRI 图像显示的是整个胶质瘤, 而 ADC 测量是基于整个肿瘤成分来勾画 ROI。另外, Ki-67 LI 是通过病理切片测量的, 仅覆盖了小部分肿瘤实体, 可能会产生一些误差, 特别是对于恶性程度高、异质性高的肿瘤[21]。

3. 扩散张量成像

3.1. 扩散张量成像原理

扩散张量成像(Diffusion Tensor Imaging, DTI)由连续的 DWI 采集组成, 并在各个方向上进行编码, 以描述各向异性扩散的方向和程度, 并能够通过计算扩散张量, 反映组织的微观结构特征, 其参数会受到组织生理状态及生物结构的影响, 常用的参数有各向异性分数(Fractional Anisotropy, FA)反映微观组织水分子定向扩散的幅度, 平均扩散系数(Mean Diffusivity, MD)反映微观组织中水分子扩散的平均量; 轴向扩散系数(Axial Diffusivity, AD)与轴突完整性有关, 径向扩散系数(Radial Diffusivity, RD)可提供髓鞘形成程度的信息[22]。

3.2. DTI 在评估胶质瘤 IDH-1 基因型方面的应用

既往已有不少研究通过 DTI 对胶质瘤患者进行 IDH-1 基因型的预测, 大部分研究表明 IDH-1 野生型胶质瘤的 FA 值高于 IDH-1 突变型, MD 值低于 IDH-1 突变型[23]; 也有研究报道 DTI 能评估少突胶质细胞瘤的 IDH-1 基因型[24]。相关文献报道[25], 在不考虑胶质母细胞瘤时发现, IDH-1 突变型胶质瘤的 MD 值明显高于野生型, 可能是因为 IDH-1 突变型胶质生长比较慢, 所以肿瘤细胞密度更低, 细胞外间隙比较大, 导致水分子弥散受限程度相对较轻, 所以 MD 值更高; 相反, IDH-1 野生型胶质瘤肿瘤生长快, 细胞密度高, 细胞外间隙小, 因此水分子弥散受限程度相对更高, 其 MD 值更低。此外, FA 值在区分胶质瘤 IDH-1 基因型方面的诊断价值有限, 与既往研究结果一致[25], 这可能是由肿瘤的高度异质性和微环境的复杂性导致的; 另外, 在胶质母细胞瘤(Glioblastoma, GBM)中, DTI 各参数在鉴别 IDH-1 基

因型方面均未表现出可观的诊断价值, 笔者认为 GBM 分子生物学行为有关, GBM 绝大多数表现为 IDH 1 野生型, 只有约 12% 表现为 IDH-1 突变型[26]。这种分布的不均匀性可能是出现此结果的原因, 这提示我们尚需收集大样本数据来验证结果的准确性。

3.3. DTI 参数与 Ki-67LI 相关性的有关研究

以往的研究报道脑肿瘤的 FA 值与 Ki-67LI 呈正相关, Zikou A K [27] 等人在胶质母细胞瘤中发现了这种相关性, Kinoshita M 等人[28]的研究包括胶质瘤和恶性淋巴瘤; Liu X [29] 等报道基于高级别无强化神经胶质瘤的研究结果显示 FA 值与 Ki-67LI 呈正相关, 提示肿瘤增殖活性增强也可能导致 FA 值增高, Zhang J 等[7]发现扩散峰度成像的 MK 在预测弥漫性星形细胞瘤的增殖程度方面具有相当大的潜力, 这与既往研究结果相似[19], 即 MK 与胶质瘤 Ki-67LI 的相关系数最大, 然而, FA 与 Ki-67LI 之间没有明显的相关性, 这可能是因为 Ki-67LI 反应的细胞增殖水平只影响扩散的大小, 而不影响扩散途径。

4. 扩散峰度成像

4.1. 扩散峰度成像原理

虽然 DWI 和 DTI 都在临床很多疾病研究方面取得了可观的进展, 但这些成像模式都是基于生物系统中水分扩散的高斯分布这一简化前提, 事实上体内水分子的扩散是偏离这种模式的。扩散峰度成像 (Diffusion Kurtosis Imaging, DKI) 通过测量水分子与高斯分布的偏差, 提供了更准确的扩散模型, 可以反应组织微观结构和异质性[30]; DKI 的指标包括: 平均峰度 (Mean Kurtosis, MK)、径向峰度 (radial kurtosis, Kr)、轴向峰度 (axial kurtosis, Ka), MK 反映了水分子扩散偏离高斯曲线的程度, Ka、Kr 值主要代表水分子平行及垂直于轴突方向的扩散受限程度, Tan Y [31] 等认为是评估非高斯分布扩散的一个定量参数, 它与细胞微结构密切相关; 研究发现 DKI 可能比 DTI 更适合反映肿瘤组织中复杂的水分子扩散模式[32]。

4.2. DKI 在评估胶质瘤 IDH-1 基因型方面的应用

近年来, 一些研究表明 DKI 在检测星形细胞瘤微观结构改变方面优于 DTI, DKI 在星形细胞瘤基因分型方面可能比 DTI 更准确。Y. Zikou A K 等[27]的结果表明, MK、Kr、Ka 和 MD 值有助于区分 IDH-野生型和 IDH-突变型星形细胞瘤, 此外, DKI 获得的 MK 和 Kr 在 IDH 基因检测中的诊断价值高于 MD, 认为 DKI 可作为星形细胞瘤 IDH 基因分型的一种新的影像生物标志物, 较 DTI 更准确、更稳定。黄颖倩等指出[33]基于不同扩散模型的扩散加权成像在脑胶质瘤分级和预测 IDH-1 突变的对比分析, 发现 IDH-1 突变型脑胶质瘤和 IDH-1 野生型脑胶质瘤的 DKI 和 DTI 各定量参数差异均具有统计学意义, 其中 DKI 模型的定量参数 Ka 对鉴别 IDH-1 基因状态的诊断效能及敏感度均最高。这代表着 IDH-1 突变型脑胶质瘤的细胞结构更均匀、细胞密度更低, 水分子扩散受限程度也更低[34]。

4.3. DKI 参数与 Ki-67LI 相关性的研究

前期研究证明了 DKI 指标在胶质瘤分级和增殖预测中的可行性, 但其准确性有待提高, 特别是对 II 级与 III 级胶质瘤和 III 级与 IV 级胶质瘤的区分[35]。Su C [36] 等人通过对比研究, 证明了基于 T2-磁共振成像液体衰减反转序列 (fluid-attenuated inversion recovery, T2-FLAIR) 成像、DWI 和 DKI 的放射组学在准确预测脑胶质瘤病理特征方面的可行性, 并强调了 MK 放射组学与肿瘤分级和 Ki-67LI 更密切的相关性; Zhao J 等[37]研究则表明, 相对于 DTI, DKI 在胶质瘤分级诊断中更具优势, 且 Ka 值与 Ki-67LI 表达程度呈明显正相关 ($r = 0.72$)。符媚媚[38]等通过纳入高级别胶质瘤 (High-grade glioma, HGG) 的研究得出结论: 标准化参数相对 MK (rMK)、相对 Kr (rKr) 值、相对 Ka (rKa)、相对 ADCA (rADC) 值在 Ki-67LI 不

同程度表达组间均具有显著性差异, 考虑 Ki-67 LI 表达程度越高, 细胞密度越大, 随即组织结构也越复杂, 故水分子弥散越受限制所致, 其中 r_{Ka} 值与 Ki-67LI 不同表达程度相关性最强, 表明平行于轴突方向上的水分子扩散受限程度更为明显, 由此提示 HGG 生长过程导致轴突损伤可能要先于髓鞘或较髓鞘损伤更严重。

5. 神经突定向离散和密度成像

5.1. 神经突定向离散和密度成像原理

神经突定向离散和密度成像(Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging, NODDI)是一种基于受限和受阻扩散模型建立起来的较新的(Diffusion Magnetic Resonance Imaging, DMRI)技术, 可以区分三种类型(神经突内、神经突外和脑脊液)的水分子的扩散方式, NODDI 产生两个重要参数, 细胞内体积分数(Intra-Cellular Volume Fraction, ICVF)和定向分散指数(Orientation Dispersion Index, ODI), 它们分别代表轴突密度和定向分散。这两个参数能够评估体内微结构的复杂性, 并有可能区分 FA 变化的两个原因, 弥补了 DWI、DTI 及 DKI 的不足。

5.2. NODDI 在评估胶质瘤 IDH-1 基因型方面的应用

Li S H 等[39]认为 NODDI 是胶质瘤分级和预测细胞增殖的有前途的方法, 随着密度的增加, 肿瘤细胞的弥漫性过度生长导致 ICVF 值增加, 此外, 肿瘤细胞沿邻近血管和神经轴突周围浸润生长, 常伴有白质神经纤维束的降解和破坏, 引起轴突中的微观结构变化和分散性增加, 导致 ODI 增加。Xie Y 等[19]的结果显示, 在低级别胶质瘤(Low Grade Glioma, LGG)中, 只有 ICVF 显著区分 IDH1 突变型组和 IDH1 野生型组, IDH1 野生型胶质瘤可能由于更复杂的微观结构而更具增殖性和侵袭性, 因此具有更高的 ICVF 值。文献报道[37], 具有 IDH1 突变的 GBM 的平均 ICVF 明显高于没有 IDH1 突变的 GBM, 然而, 在他们的研究中只收集了四例 IDH1 突变的 GBM, 研究结果仍然需要确认, Gao A 等[40]发现 NODDI 的 ICVF 的第十百分位数是预测 IDH 基因型最有用的参数, 且 IDH 突变型的参数值高于 IDH 野生型, 另外, 在已知 IDH 突变的情况下, 相较于 DTI、DKI 的参数, 10%的 ICVF 对于是否存在 1p/19q 突变也表现出了可观的预测率, 该结果可能表明 NODDI 在鉴别分子病理特征方面要优于之前的扩散模型。Chung A W 等[41]得出了类似的观点, 他们认为与 DTI 模型相比, 似乎 NODDI 在对复杂组织配置进行建模时能捕获更多的微观结构细微差别。但也不是所有情况下 NODDI 均优于 DTI, Li S H [39]等指出基于不同扩散模型的扩散加权成像在脑胶质瘤分级和预测 IDH-1 突变的对比分析发现, 而对于 IDH-1 突变状态的预测, DKI 优于 DTI 表现出较高的诊断价值, 而 NODDI 对于预测 IDH-1 的突变状态价值有限, 也许更大样本量的研究可以体现其诊断意义。Zhao J 等[37]在区分 IDH-1 突变状态的 NODI 指标上没有发现显著差异。

5.3. NODDI 参数与 Ki-67LI 相关性的有关研究

相关文献报道[39], 在胶质瘤分级和预测细胞增殖方面, NODDI 是一种很有前途的方法, Ki-67LI 与标准化 ICVF、ODI 呈正相关, 与标准化 ADC 值呈负相关。Zhao J 等[37]研究还发现, 在肿瘤实质区(TP 区)内, Ki-67LI 表达与 ICVF 及 ODI 呈显著正相关, 而 Ki-67 LI 又与胶质瘤恶性程度呈正相关, 因此, TP 区 ICVF 和 ODI 越高, 表示预后可能更差。而在肿瘤周围水肿区(PT 区), ICVF 与 Ki-67 表达呈负相关($r = -0.498, P = 0.003$), 故 PT 区 ICVF 值越低, 胶质瘤预后可能越差。GAO 等的研究表明 ICVF、ODI 与 Ki-67 LI 之间呈显著正相关, 随着肿瘤细胞增殖的活跃, 许多恶性生物学行为如出血坏死等所造成的肿瘤结构和微环境的复杂性导致了 ICVF、ODI 值升高, 即表现为正相关。其中 ICVF 的相关系数最高表明其有望在术前无创预测胶质瘤的细胞增殖活性。

6. 体素内不相干运动扩散加权成像

6.1. 体素内不相干运动扩散加权成像原理

体素内非相干运动扩散加权成像(intravoxel incoherent motion diffusion weighted imaging, IVIM-DWI)扩散成像是近年来最流行的功能磁共振成像技术之一[42],假设体素内微观运动的扩散系数为两部分,即D(扩散系数)和D*(伪扩散系数),分别代表慢扩散和快扩散,F是代表局部微循环产生的灌注效应与总体积的体积比的灌注分数[43]。目前,IVIM-DWI已广泛应用于脑肿瘤的鉴别诊断、分级以及对生存时间和预后的预测[44]。

6.2. IVIM-DWI 在评估胶质瘤 IDH-1 基因型方面的应用

关于IVIM对IDH-1基因分型定量诊断的研究目前比较少,冯海霞等人[45]研究发现D及D*值在胶质瘤IDH-1基因分型具有一定的诊断效能,由于IDH-1野生型胶质瘤侵袭性强、血供丰富,以及生长更为活跃的特点,肿瘤细胞排列更紧密,因此D值比IDH-1突变型低,而D*值更高,但是两组间F值的差异不具有统计学意义,可能是因为受水肿、脑脊液及TE时间的影响,难以获得较稳定的数值,其价值还需要进一步研究。既往文献报道[46],在肿瘤实质区的IDH-1突变型组的D和F值显著高于IDH-1野生型组,同时发现D和D*值在肿瘤区域与其他区域(瘤周区和对侧正常区)之间存在显著差异,由此推测IVIM-DWI可能是预测IDH-1基因突变和评估胶质瘤周扩散的一种有前途的方法。高级别胶质瘤病人中,IDH-1基因突变型病人F值、D值均显著低于IDH-1基因野生型($P < 0.05$),F值的效能最高,灵敏度为100.00%,特异度为92.87%。

6.3. IVIM-DWI 参数与 Ki-67LI 相关性研究

为了避免样本之间的个体差异,Zhou J等人[47]采用了更加准确的分子扩散系数,rD(将肿瘤体积除以对侧正常脑白质体积)、rD*(相对微循环灌注系数)、rF(相对灌注分数),通过Pearson分析显示Ki-67 LI表达与rD和rF呈负相关,表明rD和rF水平与肿瘤细胞增殖活性和细胞密度的变化有,而rD*和Ki-67 LI之间没有发现显著的相关性,这表明肿瘤增殖活动与血液灌注没有密切关系。相关文献指出[48],Ki-67与肿瘤体区的D、D*相关,其D值与Ki-67呈负相关,可能是随着细胞增殖活性增强,细胞排列紧密,水分子弥散受到限制,D值相应减小;而D*值与Ki-67呈正相关,因为肿瘤增殖活跃,微小血管生成增多,D*值增大。IVIM参数与Ki-67相关性表明,IVIM参数可以为胶质瘤实体瘤区域肿瘤细胞增值的评估提供新的指标。

7. 结论

综上所述,dMRI可以在预测胶质瘤IDH-1基因分型及肿瘤增殖活性方面提供可观的影像学价值,然而单一的dMRI在理论上具有各自的优势与缺陷,不能够全面反映胶质瘤的复杂程度,目前也有大量研究去寻找区分胶质瘤异质性的最优dMRI检查及参数,但结论尚不统一,尤其是一些新的dMRI,比如NODDI在胶质瘤IDH-1基因分型中的具体意义,还需要进一步的研究证实;联合多模态MRI进行更深度的研究,也能为后续临床术前无创评论胶质瘤基因分型及肿瘤增殖活性提供更高的价值,从而选择最优的诊疗方式,改善患者预后。

参考文献

- [1] Sanai, N., Alvarez-Buylla, A. and Berger, M.S. (2005) Neural Stem Cells and the Origin of Gliomas. *The New England Journal of Medicine*, 353, 811-822. <https://doi.org/10.1056/NEJMra043666>

- [2] Perez, A. and Huse, J.T. (2021) The Evolving Classification of Diffuse Gliomas: World Health Organization Updates for 2021. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, **21**, Article No. 67. <https://doi.org/10.1007/s11910-021-01153-8>
- [3] Louis, D.N., Perry, A., Wesseling, P., et al. (2021) The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: A Summary. *Neuro-Oncology*, **23**, 1231-1251. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>
- [4] Cancer Genome Atlas Research Network, Brat, D.J., Verhaak, K.D., Yung, W.K.A., Salama, S.R., et al. (2015) Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas. *The New England Journal of Medicine*, **372**, 2481-2498. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402121>
- [5] Louis, D.N., Perry, A., Reifenberger, G., et al. (2016) The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: A Summary. *Acta Neuropathologica*, **131**, 803-820. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>
- [6] Tan, Y., Mu, W., Wang, X.C., et al. (2020) Whole-Tumor Radiomics Analysis of DKI and DTI May Improve the Prediction of Genotypes for Astrocytomas: A Preliminary Study. *European Journal of Radiology*, **124**, Article ID: 108785. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2019.108785>
- [7] Zhang, J., Chen, X., Chen, D., et al. (2018) Grading and Proliferation Assessment of Diffuse Astrocytic Tumors with Monoexponential, Biexponential, and Stretched-Exponential Diffusion-Weighted Imaging and Diffusion Kurtosis Imaging. *European Journal of Radiology*, **109**, 188-195. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2018.11.003>
- [8] Gates, E.D.H., Lin, J.S., Weinberg, J.S., et al. (2019) Guiding the First Biopsy in Glioma Patients Using Estimated Ki-67 Maps Derived from MRI: Conventional versus Advanced Imaging. *Neuro-Oncology*, **21**, 527-536. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noz004>
- [9] Su, C., Liu, C., Zhao, L., et al. (2017) Amide Proton Transfer Imaging Allows Detection of Glioma Grades and Tumor Proliferation: Comparison with Ki-67 Expression and Proton MR Spectroscopy Imaging. *AJNR American Journal of Neuroradiology*, **38**, 1702-1709. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5301>
- [10] Kim, M., Jung, S.Y., Park, J.E., et al. (2020) Diffusion- and Perfusion-Weighted MRI Radiomics Model May Predict Isocitrate Dehydrogenase (IDH) Mutation and Tumor Aggressiveness in Diffuse Lower Grade Glioma. *European Radiology*, **30**, 2142-2151. <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06548-3>
- [11] Lin, K., Cidan, W., Qi, Y., et al. (2022) Glioma Grading Prediction Using Multiparametric Magnetic Resonance Imaging-Based Radiomics Combined with Proton Magnetic Resonance Spectroscopy and Diffusion Tensor Imaging. *Medical Physics*, **49**, 4419-4429. <https://doi.org/10.1002/mp.15648>
- [12] Jaremko, J.L., Jans, L.B., Coleman, L.T., et al. (2010) Value and Limitations of Diffusion-Weighted Imaging in Grading and Diagnosis of Pediatric Posterior Fossa Tumors. *AJNR American Journal of Neuroradiology*, **31**, 1613-1616. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2155>
- [13] Baskan, O., Silav, G., Bolukbasi, F.H., et al. (2016) Relation of Apparent Diffusion Coefficient with Ki-67 Proliferation Index in Meningiomas. *The British Journal of Radiology*, **89**, Article ID: 20140842. <https://doi.org/10.1259/bjr.20140842>
- [14] Leu, K., Ott, G.A., Lai, A., et al. (2017) Perfusion and Diffusion MRI Signatures in Histologic and Genetic Subtypes of WHO Grade II-III Diffuse Gliomas. *Journal of Neuro-Oncology*, **134**, 177-188. <https://doi.org/10.1007/s11060-017-2506-9>
- [15] Xing, Z., Yang, X., She, D., et al. (2017) Noninvasive Assessment of IDH Mutational Status in World Health Organization Grade II and III Astrocytomas Using DWI and DSC-PWI Combined with Conventional MR Imaging. *AJNR American Journal of Neuroradiology*, **38**, 1138-1144. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5171>
- [16] Tan, W.L., Huang, W.Y., Yin, B., et al. (2014) Can Diffusion Tensor Imaging Noninvasively Detect IDH1 Gene Mutations in Astroglomas? A Retrospective Study of 112 Cases. *AJNR American Journal of Neuroradiology*, **35**, 920-927. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3803>
- [17] Lee, S., Choi, S.H., Ryoo, I., et al. (2015) Evaluation of the Microenvironmental Heterogeneity in High-Grade Gliomas with IDH1/2 Gene Mutation Using Histogram Analysis of Diffusion-Weighted Imaging and Dynamic-Susceptibility Contrast Perfusion Imaging. *Journal of Neuro-Oncology*, **121**, 141-150. <https://doi.org/10.1007/s11060-014-1614-z>
- [18] Du, N., Shu, W., Li, K., et al. (2023) An Initial Study on the Predictive Value Using Multiple MRI Characteristics for Ki-67 Labeling Index in Glioma. *Journal of Translational Medicine*, **21**, Article ID: 119. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-03950-w>
- [19] Xie, Y., Li, S., Shen, N., et al. (2021) Assessment of Isocitrate Dehydrogenase 1 Genotype and Cell Proliferation in Gliomas Using Multiple Diffusion Magnetic Resonance Imaging. *Frontiers in Neuroscience*, **15**, Article ID: 783361. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.783361>
- [20] Kang, Y., Choi, S.H., Kim, Y.J., et al. (2011) Gliomas: Histogram Analysis of Apparent Diffusion Coefficient Maps

- with Standard- or High-b-Value Diffusion-Weighted MR Imaging—Correlation with Tumor Grade. *Radiology*, **261**, 882-890. <https://doi.org/10.1148/radiol.11110686>
- [21] Suvà, M.L. and Tirosh, I. (2020) The Glioma Stem Cell Model in the Era of Single-Cell Genomics. *Cancer Cell*, **37**, 630-636. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.04.001>
- [22] Podwalski, P., Szczygieł, K., Tyburski, E., *et al.* (2021) Magnetic Resonance Diffusion Tensor Imaging in Psychiatry: A Narrative Review of Its Potential Role in Diagnosis. *Pharmacological Reports*, **73**, 43-56. <https://doi.org/10.1007/s43440-020-00177-0>
- [23] Huang, Z., Lu, C., Li, G., *et al.* (2021) Prediction of Lower Grade Insular Glioma Molecular Pathology Using Diffusion Tensor Imaging Metric-Based Histogram Parameters. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article ID: 627202. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.627202>
- [24] Xiong, J., Tan, W.L., Pan, J.W., *et al.* (2016) Detecting Isocitrate Dehydrogenase Gene Mutations in Oligodendroglial Tumors Using Diffusion Tensor Imaging Metrics and Their Correlations with Proliferation and Microvascular Density. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, **43**, 45-54. <https://doi.org/10.1002/jmri.24958>
- [25] 高璐月, 李元昊, 李丽, 等. 多参数弥散磁共振成像评估胶质瘤 IDH1 基因型及肿瘤增殖活性[J]. 放射学实践, 2023, 38(1): 39-46.
- [26] Tan, Y., Zhang, H., Wang, X., *et al.* (2019) Comparing the Value of DKI and DTI in Detecting Isocitrate Dehydrogenase Genotype of Astrocytomas. *Clinical Radiology*, **74**, 314-320. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2018.12.004>
- [27] Zikou, A.K., Alexiou, G.A., Kosta, P., *et al.* (2012) Diffusion Tensor and Dynamic Susceptibility Contrast MRI in Glioblastoma. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, **114**, 607-612. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2011.12.022>
- [28] Kinoshita, M., Hashimoto, N., Goto, T., *et al.* (2008) Fractional Anisotropy and Tumor Cell Density of the Tumor Core Show Positive Correlation in Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging of Malignant Brain Tumors. *Neuroimage*, **43**, 29-35. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.06.041>
- [29] Liu, X., Tian, W., Kolar, B., *et al.* (2020) The Correlation of Fractional Anisotropy Parameters with Ki-67 Index, and the Clinical Implication in Grading of Non-Enhancing Gliomas and Neuronal-Glial Tumors. *Magnetic Resonance Imaging*, **65**, 129-135. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2019.10.009>
- [30] Steven, A.J., Zhuo, J. and Melhem, E.R. (2014) Diffusion Kurtosis Imaging: An Emerging Technique for Evaluating the Microstructural Environment of the Brain. *AJR American Journal of Roentgenology*, **202**, W26-W33. <https://doi.org/10.2214/AJR.13.11365>
- [31] Tan, Y., Zhang, H., Zhao, R.F., *et al.* (2016) Comparison of the Values of MRI Diffusion Kurtosis Imaging and Diffusion Tensor Imaging in Cerebral Astrocytoma Grading and Their Association with Aquaporin-4. *Neurology India*, **64**, 265-272. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.177621>
- [32] Zheng, W., Wu, C., Huang, L., *et al.* (2017) Diffusion Kurtosis Imaging of Microstructural Alterations in the Brains of Paediatric Patients with Congenital Sensorineural Hearing Loss. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 1543. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-01263-9>
- [33] 黄颖倩, 赵静, 初建平, 等. 基于不同扩散模型的扩散加权成像在脑胶质瘤分级和预测 IDH-1 突变的对比分析[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2021, 42(1): 87-94.
- [34] Hempel, J.M., Schittenhelm, J., Brendle, C., *et al.* (2018) Effect of Perfusion on Diffusion Kurtosis Imaging Estimates for *in Vivo* Assessment of Integrated 2016 WHO Glioma Grades: A Cross-Sectional Observational Study. *Clinical Neuro-radiology*, **28**, 481-491. <https://doi.org/10.1007/s00062-017-0606-8>
- [35] Falk Delgado, A., Nilsson, M., van Westen, D., *et al.* (2018) Glioma Grade Discrimination with MR Diffusion Kurtosis Imaging: A Meta-Analysis of Diagnostic Accuracy. *Radiology*, **287**, 119-127. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017171315>
- [36] Su, C., Chen, X., Liu, C., *et al.* (2021) T2-FLAIR, DWI and DKI Radiomics Satisfactorily Predicts Histological Grade and Ki-67 Proliferation Index in Gliomas. *American Journal of Translational Research*, **13**, 9182-9194.
- [37] Zhao, J., Li, J.B., Wang, J.Y., *et al.* (2018) Quantitative Analysis of Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging in Grading Gliomas and Detecting IDH-1 Gene Mutation Status. *NeuroImage: Clinical*, **19**, 174-181. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.04.011>
- [38] 符媚媚. 基于 DKI 和 DTI 预测高级别胶质瘤 MGMT 启动子甲基化状态及其与 Ki-67 表达程度的相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 海口: 海南医学院, 2021.
- [39] Li, S.H., Jiang, R.F., Zhang, J., *et al.* (2019) Application of Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging in Assessing Glioma Grades and Cellular Proliferation. *World Neurosurgery*, **131**, e247-e254. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.07.121>
- [40] Gao, A., Zhang, H., Yan, X., *et al.* (2022) Whole-Tumor Histogram Analysis of Multiple Diffusion Metrics for Glioma Genotyping. *Radiology*, **302**, 652-661. <https://doi.org/10.1148/radiol.210820>

-
- [41] Chung, A.W., Seunarine, K.K. and Clark, C.A. (2016) NODDI Reproducibility and Variability with Magnetic Field Strength: A Comparison between 1.5 T and 3 T. *Human Brain Mapping*, **37**, 4550-4565. <https://doi.org/10.1002/hbm.23328>
- [42] Tao, Y.Y., Zhou, Y., Wang, R., *et al.* (2020) Progress of Intravoxel Incoherent Motion Diffusion-Weighted Imaging in Liver Diseases. *World Journal of Clinical Cases*, **8**, 3164-3176. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v8.i15.3164>
- [43] Zhu, S., Wei, Y., Gao, F., *et al.* (2019) Esophageal Carcinoma: Intravoxel Incoherent Motion Diffusion-Weighted MRI Parameters and Histopathological Correlations. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, **49**, 253-261. <https://doi.org/10.1002/jmri.26172>
- [44] Liu, Z.C., Yan, L.F., Hu, Y.C., *et al.* (2017) Combination of IVIM-DWI and 3D-ASL for Differentiating True Progression from Pseudoprogression of Glioblastoma Multiforme after Concurrent Chemoradiotherapy: Study Protocol of a Prospective Diagnostic Trial. *BMC Medical Imaging*, **17**, Article No. 10. <https://doi.org/10.1186/s12880-017-0183-y>
- [45] 冯海霞. IVIM-DWI 在胶质瘤病理分级诊断及预测 IDH-1、Ki-67LI 表达的应用研究[D]: [硕士学位论文]. 青岛: 青岛大学, 2019.
- [46] 邢士军, 王莉, 张丽君. IVIM-MRI 对人脑胶质瘤的病理分级及 IDH1 基因突变的评估价值[J]. 中国临床神经外科杂志, 2020, 25(12): 821-824.
- [47] Zhou, J., Li, H., Ma, X., *et al.* (2022) Intravoxel Incoherent Motion Diffusion-Weighted Imaging and 3D-ASL to Assess the Value of Ki-67 Labeling Index and Grade in Glioma. *Scanning*, **2022**, Article ID: 8429659. <https://doi.org/10.1155/2022/8429659>
- [48] 朱敏, 邓克学, 邱俊, 等. 体素内不相干运动评估胶质瘤分级及其与 Ki-67 指数相关性研究[J]. 临床外科杂志, 2022, 30(10): 925-929.